

SUR UNE HORMONE

HYPOTENSIVE

DES GLANDES PAROTIDES

ANIMALES

Déjà en 1909, Abelous et Bardier avaient constaté qu'il existe dans l'urine normale une substance inconnue, à action hypotensive, qu'ils ont nommée, l'urohypotensine. Cette substance, en dehors de son action hypotensive, provoque une dilatation considérable des capillaires des oreilles et de la conjonctive des lapins. En 1914, Brain a pu confirmer ces observations. Après de longues années, Frey, Kraut et leurs collaborateurs ont de nouveau attiré l'attention du monde scientifique sur l'effet hypotenseur de l'urine. Au cours de leurs très nombreuses recherches ils trouvèrent cette substance dans les kystes du pancréas, dans la sécrétion des fistules pancréatiques et même dans toute la substance de cette glande endocrine. Ces auteurs lui ont donné le nom de « kallikréine », qui doit définir l'origine pancréatique de cette hormone; c'est-à-dire qu'ils ont supposé que cette substance pancréatique apparaît dans l'urine par l'intermédiaire de la circulation. Frey et Kraut, dans leurs recherches

ultérieures, ont même retrouvé cette hormone dans le sang, mais liée par un inactivateur thermostable. Ainsi ont-ils démontré que la kallikréine est toujours présente dans le sérum mais sous une forme inactive.

Ces auteurs ont bien défini aussi la nature biologique exacte de la kallikréine. Selon Frey et Kraut et leurs collaborateurs, une substance hypotensive est identique à la kallikréine quand elle satisfait aux critères que nous exposons ci-dessous :

1° L'administration intraveineuse de cette substance chez le chien doit provoquer une hypotension caractéristique ;

2° Elle n'est pas dialysable ;

3° Mélangée avec du sérum ou du suc de glandes lymphatiques de bœuf avec inactivateur des glandes salivaires, elle devient inactive ;

4° La substance inactive traitée par l'acétone retrouve de nouveau son activité ;

5° Elle est thermolabile ;

6° L'action hypotensive peut se développer même chez les animaux traités avec de l'atropine.

*
* *

Dans l'un de nos récents articles nous avons publié des recherches concernant l'action de la salive sur le métabolisme du sucre, au cours desquelles nous avons fait une observation très curieuse. Après avoir administré par voie intraveineuse de la salive humaine à des lapins, il nous fut possible d'observer un affaiblissement très prononcé, semblable à un collapsus. Nous avons trouvé l'explication de ce phénomène dans

la forte hypotension qui suivait l'administration de cette substance.

Etant donné que la salive injectée n'était pas filtrée, nous avons attribué cette hypotension d'une part à des troubles circulatoires du foie, dus aux mucosités, d'autre part à des substances inorganiques hypotensives, comme les nitrites et les rhodanates toujours présents dans les secreta. Mais dans nos investigations ultérieures, utilisant des salives filtrées et ayant pu exclure aussi l'influence des substances inorganiques, nous avons observé le même effet.

*
* *

Dans les recherches ci-dessus exposées nous avons examiné la pression artérielle des oreilles de lapins, selon la méthode de Grant et Rothschild. Mais dans ces recherches, ayant remarqué que l'évolution de l'hypotension provoquée par la salive est rapide et que, de plus, elle ne dure que très peu de temps, nous avons dû recourir à une méthode plus exacte et plus sensible que celle de Grant-Rothschild. Les examens de la pression artérielle au cours de ces investigations sont également faits par une méthode saignante à la carotide des chiens.

La technique de nos examens est la suivante : nous avons examiné la salive de 60 malades différents. La salive prélevée a été agitée dans un tube à essai et après cette simple manipulation, nous l'avons filtrée. La substance ainsi obtenue a été injectée aux chiens préparés.

Dans toutes nos recherches, à l'exception de 2 cas, après administration de cette substance,

il nous fut possible d'établir un effet hypotenseur à différents degrés. En même temps nous avons observé l'augmentation de l'amplitude du pouls et une respiration profonde. Recherchant la cause et l'origine de l'effet hypotenseur de la salive, nous nous sommes demandé si cette action ne provenait pas de la diastase que l'on retrouve en grande quantité dans ces excréments. Nous n'avons pu confirmer cette hypothèse. Ayant chauffé cette matière jusqu'à l'ébullition, alors que la diastase était détruite, l'action hypotensive persistait dans son intégrité. Il nous a fallu supposer l'existence d'une substance encore inconnue dans la salive humaine. Nous avons ainsi examiné la salive au point de vue des matières hypotensives de l'organisme, telles que l'histamine, l'acétylcholine, la choline, l'adénosine, l'acide adénilique, la kallikréine, etc. Au cours des examens de la salive des sujets observés nous avons trouvé l'hormone jusqu'alors attribuée au pancréas : la kallikréine. Ainsi nous fut-il possible de démontrer que la kallikréine, toujours présente dans le sang, dans l'urine et dans le pancréas, est une substance inconnue jusqu'à présent de la salive humaine. L'effet hypotenseur de la salive provient de la kallikréine.

Nous avons essayé aussi de doser la quantité de kallikréine de la salive. Nous avons comparé cette matière avec une préparation standardisée : la Padutine Bayer. Cherchant la dose de salive nécessaire pour obtenir l'effet qu'une unité de Padutine peut avoir sur la pression artérielle, nous avons constaté que 1 cmc de salive est égal à 1,6 unité de kallikréine du commerce.

D'après ces résultats et supposant chez un homme une sécrétion de 1.000 cmc de salive par jour, nous avons pu constater que la quantité de kallikréine excrétée est en moyenne de 1.600 unités.

Considérant que la majeure partie de la salive provient des parotides, il nous paraissait nécessaire d'examiner le contenu en kallikréine des glandes parotides des différents animaux. Nous pensions y trouver cette hormone d'autant plus qu'il existe une ressemblance fonctionnelle et histologique entre le pancréas et la glande parotide. Dans ces recherches nous avons suivi la méthode suivante : nous avons enlevé les glandes parotides de porcs et de vaches immédiatement après qu'ils ont été abattus ; nous les avons entièrement débarrassées de la graisse et ensuite hachées très finement. De la pâte ainsi obtenue nous avons préparé des dilutions au taux de 1:3, 1:5 et 1:10, nous les avons fortement agitées et elles ont été centrifugées et filtrées pendant dix à quinze minutes.

L'extrait de parotide ainsi préparé a provoqué chez les chiens, après administration intraveineuse, une très forte hypotension dans la plupart des cas. Quelques extraits n'ont, par contre, provoqué qu'un effet très faible. Les observations de Frey et Kraut démontrent que les glandes parotides des animaux renferment parfois une grande quantité d'inactivateur de kallikréine. Nous basant sur ces faits, nous avons supposé que dans les extraits très faibles au point de vue de leur action sur la pression artérielle, la kallikréine doit se trouver sous une forme inactive. Les examens que nous avons faits pour éclaircir

la question ont confirmé cette hypothèse ; en effet, les extraits à faible action, après un procédé d'activation par l'acétone, peuvent provoquer chez les chiens une diminution remarquable de la pression artérielle. Ainsi avons-nous conclu que la glande parotide renferme probablement la kallikréine, substance hypotensive, en partie sous forme active, en partie en état inerte. La concentration des extraits des glandes en kallikréine, comme nous l'avons pu déterminer, est très grande. L'action de l'extrait de 1 gr. de glande parotide fraîche d'un porc sur la pression artérielle correspondait à 150 unités de kallikréine de commerce (Padutine Bayer).

Au cours de nos recherches, nous avons encore examiné les extraits au point de vue des réactions caractéristiques de cette hormone. Dans ce but il nous a fallu les soumettre d'abord à un procédé de nettoyage pour débarrasser l'hormone supposée des substances étrangères. C'est pourquoi nous avons essayé d'isoler l'hormone selon la méthode que Frey et Kraut ont employée pour la préparation de la kallikréine du pancréas. Ainsi l'extrait des glandes parotides, préparé selon le procédé indiqué, a été dilué par six fois avec de l'eau distillée et agité pendant deux heures à l'aide d'un agitateur mécanique. Après cette manipulation, ce mélange a été laissé au repos et ensuite décanté. La pâte de glandes ainsi obtenue a été mélangée d'abord avec de l'acétone, puis avec de l'acétone-éther et, enfin, avec de l'éther ; avec chaque substance elle a été plusieurs fois fortement agitée, et cela durant deux heures. A la suite de cette opération, la pâte séparée de l'éther a été étendue sur un

papier à filtrer pour la faire sécher. Aussitôt séchée, la substance a été moulue, diluée avec de l'eau distillée à une proportion de 1/10, mélangée avec une quantité de 1 pour 100 de toluol et laissée pendant vingt-quatre heures au repos. Après ce délai, le mélange a été centrifugé et filtré à l'aide d'un filtre poreux en verre (de Jena, n° 2). Le liquide était mélangé avec une mixture de magnésie pour précipiter les phosphates, de nouveau filtré et neutralisé. Ensuite nous avons mélangé le liquide avec de l'acétate d'uranyle à 45 pour 100, ensuite nous l'avons bien agité et conservé encore vingt-quatre heures. Après ce temps, le liquide surnageant a été versé et le reste centrifugé. Pour séparer la kallikréine du précipité, nous avons ajouté la quantité d'une solution à 10 pour 100 de diphosphate d'ammonium, correspondant à 80 pour 100 de nitrate d'uranyle précédemment dosé. Cette matière a été agitée pendant deux heures dans un agitateur mécanique et puis centrifugée. Le liquide ainsi obtenu était mélangé avec une mixture de magnésie et quelques gouttes de toluol, puis dialysé durant vingt-quatre heures. Après la dialysation nous avons ajouté une petite quantité de suspension de charbon de l'os et après l'avoir bien remué, nous l'avons filtré. Nous avons obtenu ainsi un extrait pur des glandes parotides. Avec cette préparation, comme avec l'extrait aqueux simple, nous avons pratiqué les examens nécessaires pour identifier la kallikréine. Nous pouvons résumer les résultats de ces investigations comme suit :

1° Les extraits administrés par voie intraveineuse ont produit une forte hypotension ;

2° Ces extraits ont gardé leurs effets, même après une dialyse de quarante-quatre heures ;

3° Il était possible de les inactiver avec du sérum normal, mais l'inactivation à trois quarts d'heure, suivant la prescription de Frey et Kraut, n'amenait qu'une diminution de 50 à 60 pour 100 de l'activité. Pour l'inactivation totale des extraits, il était nécessaire de faire une incubation de deux heures à une température de 37° ;

4° On pouvait activer cette substance inactive par une préparation à l'acétone ;

5° L'extrait bouilli pendant trois à dix minutes a perdu son activité ;

6° Enfin il nous fut possible de provoquer l'hypotension par cette matière, même chez des chiens qui avaient été déjà traités par l'atropine.

Pour terminer nos recherches, nous avons encore examiné l'hormone dans les autres glandes salivaires des animaux, mais sans succès. Nous n'avons trouvé dans ces glandes ni la kallikréine active, ni sa forme inactive.

A l'appui de toutes ces observations nous croyons avoir prouvé que le pancréas n'est pas le seul organe qui produise la kallikréine. Les glandes parotides jouent aussi un rôle très important dans cette fonction. Ainsi l'hypothèse de Frey, Kraut et leurs collaborateurs — que la kallikréine est l'hormone du pancréas — ne peut être admise. Dans la production de cette hormone il existe pourtant une différence entre les deux organes. Dans le pancréas l'hormone se présente toujours sous sa forme active ; dans les parotides il nous fut possible de démontrer la

présence de la kallikréine active ainsi que sa variété inactive.

En terminant, il nous faut encore envisager la thérapie hormonale de la kallikréine. Il est nécessaire de mentionner que l'administration par voie buccale de cette substance, à la dose usuelle de 8 à 10 unités par jour, n'aboutit à rien. Ce traitement est inutile pour deux raisons. Tout d'abord, comme nous l'avons déjà relaté, le calcul concernant la concentration de la salive a démontré que 1 cmc de cette matière comprend 1.6 unités de kallikréine. Ainsi le contenu en moyenne de 1.000 cmc de salive par jour atteint 1.600 U. de cette hormone. Il est à remarquer encore que dans quelques cas la concentration de l'hormone de la salive a dépassé ce chiffre de dix à vingt fois. Par conséquent, l'inutilité de l'administration buccale de 8 à 10 unités de kallikréine est facile à comprendre. Le deuxième argument contre cette application de l'hormone se trouve dans nos toutes dernières expériences, où nous avons observé que la kallikréine de la salive ainsi que celle de la préparation pharmaceutique deviennent inactives dans le suc gastrique.

Après avoir terminé cet article nous avons eu connaissance des recherches de Ungar et Parrot. Ils ont trouvé dans la salive des chiens une substance provoquant une hypotension. A notre avis cette substance doit être probablement aussi la kallikréine.

*(Travail de la Clinique médicale de Szeged,
Hongrie.)*